



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets



Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101023.4

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Anmeldung Nr:

Application no.: 03101023.4 ✓

Demande no:

Anmeldetag:

Date of filing: 15.04.03 ✓

Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Philips Intellectual Property & Standards
GmbH

Steindamm 94

20099 Hamburg

ALLEMAGNE

Koninklijke Philips Electronics N.V.

Groenewoudseweg 1

5621 BA Eindhoven

PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:

(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.

If no title is shown please refer to the description.

Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Vorrichtung und Verfahren zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes
in einem Untersuchungsobjekt enthaltend magnetische Partikel

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)
revendiquée(s)

Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

G01R33/28

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

BESCHREIBUNG

Vorrichtung und Verfahren zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes in einem Untersuchungsobjekt enthaltend magnetische Partikel

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes in einem magnetischen Gradientenfeld enthaltend magnetische Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts. Der Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Ermittlung der Leitfähigkeit bzw. der, insbesondere dreidimensionalen, Leitfähigkeitsverteilung in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, ein Verfahren zur, insbesondere lokal gezielten, Medikamentenfreigabe in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Ermittlung der Leitfähigkeit bzw. der, insbesondere dreidimensionalen, Leitfähigkeitsverteilung in einem Untersuchungsbereich, und zur gezielten Wirkstofffreigabe und zur Elektrostimulation.

Um möglichst exakte Aussagen über die Leitfähigkeit von insbesondere Gewebearealen von Lebewesen machen zu können, kommt heutzutage bereits häufig die Impedanz-Tomographie zum Einsatz. Dieses Verfahren liefert regelmäßig nur Informationen über einen oberflächennahen Bereich, nicht jedoch auch über das elektrische Verhalten von tieferliegenden Gewebeschichten oder Organen. Zudem lässt die Zuverlässigkeit und die Auflösung dieses Messverfahrens, insbesondere wenn Leitfähigkeitsunterschiede räumlich aufgelöst dargestellt werden sollen, noch Wünsche offen.

Beispielsweise verfolgt die DE 693 16 993 T2 den Ansatz, die auf die Geometrie eines untersuchten Körpers zurückgehenden Effekte dadurch zu verkleinern, dass man elektrische Abfragesignale bei unterschiedlichen Frequenzen an den Körper anlegt. Dabei hat sich herausgestellt, dass die mit unterschiedlichen dynamischen Merkmalen des Körpers assoziierte

temporale Änderung der Impedanz eine Funktion der Frequenz ist. Um eine verlässliche Aussage über die Frequenzabhängigkeit treffen zu können, ist dann nochmals erforderlich zu differenzieren, mit welchem dynamischen Merkmal die Impedanzänderung assoziiert ist.

- 5 Die mit der elektrischen Impedanztomographie erhältlichen Bilder werden in der Regel mit Hilfe einer in der US 4,617,939 beschriebenen Rückprojektionstechnik gewonnen. Diesem Verfahren haftet der Nachteil an, dass die Zuverlässigkeit der Bildwiedergabe zur Bildmitte hin aufgrund eines sich verringernenden Signal/Rausch- Verhältnisses abnimmt. Zur Verbesserung der Bildwiedergabe bzw. der Auflösung wird in der DE 693 08 324 T2 vorgeschlagen,
- 10 elektrische Eingangssignale sukzessive durch zumindest ein am Körper angebrachtes Elektrodenpaar anzulegen, wobei die Messungen in variierenden Zeitabständen vorgenommen werden. Diese Vorgehensweise versucht zwangsläufig nur, die Mängel eines bestehenden Verfahrens zu reduzieren, ohne jedoch eine nachhaltige Verbesserung herbeizuführen.
- 15 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, das nicht mit den Nachteilen des Standes der Technik behaftet ist und das bei hoher Auflösung zuverlässige und exakte Leitfähigkeitsmessungen auch oberflächenfern ermöglicht.
- 20 Demgemäß wurde eine Vorrichtung zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes in einem magnetischen Gradientenfeld, enthaltend magnetische Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, gefunden, umfassend
 - a) mindestens eine erste Anordnung zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in mindestens einem Untersuchungsbereich des Untersuchungsobjekts, enthaltend ein
- 25 Mittel zur Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in mindestens einem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, ein Mittel zur Erfassung von Signalen, die von der durch eine örtliche Veränderung der Partikel beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsobjekt,

insbesondere im Untersuchungsbereich, abhängen, sowie ein Mittel zur Auswertung der Signale zur Gewinnung von Informationen über die, insbesondere zeitlich veränderliche, räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich; und

- b) mindestens eine zweite Anordnung, enthaltend mindestens eine elektrische Sende- und/oder
- 5 Empfangseinheit, umfassend mindestens einen Spannungsgenerator, mindestens einen mit dem Spannungsgenerator verbundenen, an einem Untersuchungsobjekt anlegbaren und/oder befestigbaren Anschlusskontakt, einen, insbesondere mit dem Spannungsgenerator verbundenen, an dem Untersuchungsobjekt anlegbaren und/oder befestigbaren Masseanschluss.

10

Dabei kann vorgesehen sein, dass die zweite Anordnung über mindestens ein Kontaktelektrodenpaar, insbesondere eine Vielzahl an Kontaktelektrodenpaaren, zur Aufnahme von Potentialdifferenzen verfügt. Die zweite Anordnung umfasst somit in einer Ausführungsform eine aus der Impedanztomographie bekannte Messvorrichtung.

15

Die erfindungsgemäße Vorrichtung verfügt in einer weiteren Ausgestaltung vorzugsweise auch über mindestens eine Spannungsmesseinheit und/oder Strommeseinheit.

- Ferner hat es sich als zweckmäßig erwiesen, wenn der Spannungsgenerator, die
- 20 Spannungsmesseinheit und/oder die Strommeseinheit mit einem Mikroprozessor oder Computer in Wirkverbindung bringbar oder zumindest temporär verbunden sind.

- Eine besonders einwandfreie Bildwiedergabe wird regelmäßig dann erhalten, wenn die Spannungsmesseinheit und/oder die Strommeseinheit mit mindestens einem Analogfilter,
- 25 Messverstärker, A-D-Wandler und/oder einem digitalen Filter ausgestattet ist bzw. sind.

Der Spannungsgenerator ist geeigneterweise derart ausgestattet, dass über mit diesem verbundene Elektroden ein elektrisches Eingangssignal an zumindest einem Elektrodenpaar anlegbar ist, das eine Potentialdifferenz zwischen weiteren Paaren an Anschlusskontakten

abgreifbar macht. Mit dem Spannungsgenerator ist gemäß einer bevorzugten Ausführungsform eine Messspannung im Bereich von 10 bis 20 nV erzeugbar.

5 Erfindungsgemäß kann des weiteren eine solche Vorrichtung zum Einsatz kommen, die über mindestens einen Frequenzwandler verfügt.

10 Ferner kommen gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindungen auch solche Vorrichtungen zum Einsatz, die ein Mittel, insbesondere mindestens eine Spulenordnung, zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich aufweisen, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert.

15 Eine besonders geeignete erfindungsgemäße Vorrichtung zeichnet sich auch durch eine Spulenordnung zum Empfangen von durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich induzierten Signalen aus.

20 Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe wird des weiteren gelöst durch ein Verfahren zur Ermittlung der, insbesondere räumlich aufgelösten, Leitfähigkeit, insbesondere der dreidimensionalen Leitfähigkeitsverteilung, in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, umfassend das Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil eines Untersuchungsbereichs des Untersuchungsobjektes, das Erzeugen eines elektrischen Feldes zumindest in einem Teil des Untersuchungsbereichs, das Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, das Verändern der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert, das Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, das Auswerten der Signale zur Gewinnung von Informationen über die, insbesondere zeitlich veränderliche, räumliche Verteilung der

magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich, und das Bestimmen der Leitfähigkeit im Untersuchungsbereich in Abhängigkeit von dem Magnetisierungszustand und/oder der Ausrichtung der magnetischen Partikel.

- 5 Zufriedenstellende Resultate bei der Untersuchung von Lebewesen, insbesondere des menschlichen Körpers, stellen sich insbesondere dann ein, wenn die magnetische Messspannung im nano- Volt-Bereich, insbesondere im Bereich von 5 bis 30 nV, liegt.

- Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur, insbesondere lokal
- 10 gezielten, Medikamenten- bzw. Wirkstofffreigabe in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung vorgeschlagen, umfassend das Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil eines Untersuchungsbereichs des Untersuchungsobjektes, das Erzeugen eines elektrischen Wechselfeldes zumindest in einem Teil des Untersuchungsbereichs, das Erzeugen eines
- 15 Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, die Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert, insbesondere mittels Überlagerung eines
- 20 oszillierenden oder rotierenden Magnetfeldes, wobei magnetische Partikel eingesetzt werden, deren Ummagnetisierung überwiegend mittels geometrischer (Brown'scher) Rotation oder Oszillation erfolgt und die mindestens partiell eine Hüllschicht eines Elektrophoresegels aufweisen, die mindestens ein Medikament bzw. einen Wirkstoff mit mindestens einer geladenen funktionellen Gruppe enthält, wobei die Oszillations- oder Rotationsfrequenz des
- 25 Magnetfeldes in der Weise auf die Frequenz des elektrischen Feldes abgestimmt wird, dass die Ladung der funktionellen Gruppe des Wirkstoffs ein konstantes elektrisches Feld erfährt.

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausgestaltung liegen die Frequenz des elektrischen Wechselfeldes im Bereich von etwa 100 Hz bis etwa 500 kHz, insbesondere im Bereich von

etwa 10 kHz bis etwa 200 kHz, und die Oszillations- oder Rotationsfrequenz der magnetischen Partikel im Bereich von etwa 100 Hz bis etwa 1 MHz, vorzugsweise von etwa 1 kHz bis etwa 1 MHz und insbesondere von etwa 10 kHz bis etwa 500 kHz. Gemäß einer zweckmäßigen Ausgestaltung der Erfindung nimmt das Verhältnis der Frequenz des elektrischen Wechselfeldes zu der Rotations- bzw. Oszillationsfrequenz des magnetischen Partikels einen im wesentlichen ganzzahligen Wert an.

10 Zweckmäßigerweise kommen solche magnetischen Partikel zum Einsatz, von denen zumindest ein Teil anisotrope Eigenschaften, insbesondere eine effektive Anisotropie, aufweisen.

Dabei kann in einer Ausgestaltung vorgesehen sein, dass die effektive Anisotropie der magnetischen Partikel eine Größe aufweist, die ausreicht, dass die Ummagnetisierung der Partikel im wesentlichen durch geometrische (Brown'sche) Rotation erfolgt.

15 Besonders bevorzugt wird auf magnetische Partikel zurückgegriffen, die Monodomänenpartikel darstellen, deren Ummagnetisierung im wesentlichen mittels Brown'scher Rotation oder Oszillation erfolgt.

20 In einer weiteren Ausführungsform stellen die verwendeten magnetischen Partikel hart- oder weichmagnetische Mehr- bzw. Multidomänenpartikel dar.

Bevorzugterweise umfassen die magnetischen Partikel hartmagnetische Werkstoffe.

25 Geeignete hartmagnetische Werkstoffe stellen z.B. Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ($\text{BaO} \cdot 6\text{Fe}_2\text{O}_3$) dar.

Besonders gute Messresultate werden dann erhalten, wenn die magnetischen Partikel, insbesondere die ferromagnetischen Partikel, Plättchen- oder Nadelform aufweisen.

Es hat sich gezeigt, dass sich mit den erfindungsgemäßen Vorrichtungen die Leitfähigkeit sowie die, insbesondere dreidimensionale, Leitfähigkeitsverteilung in dem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts mit hoher Auflösung und Zuverlässigkeit bestimmen lässt.

- 5 Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist weiterhin geeignet, gezielt zur Elektrostimulation, insbesondere von Nervenbahnen oder Muskeln, eingesetzt zu werden. Um Nervenbahnen gezielt zu stimulieren, wird heutzutage, insbesondere bei der Schmerztherapie, regelmäßig auf die sogenannte Transkutane Elektrische Nervenstimulation (TENS) zurückgegriffen (s.a. "Die Schmerzhilfe", Zeitschrift der Deutschen Schmerzhilfe e.V., Hamburg, 1999). Über
- 10 Haftelektroden wird bei diesem Verfahren je nach Anwendungsfall ein Strom mit einer Frequenz im Bereich von 1 bis 10 Hz bzw. von 60 bis 100 Hz angelegt. Als nachteilig wird bei diesem Verfahren die geringe Eindringtiefe empfunden. Zudem ist für jeden individuellen Behandlungsfall eine optimale Anlagestelle für die jeweils verwendeten Haftelektroden zu suchen, damit sich überhaupt der gewünschte Effekt einstellt.
- 15 Demgemäß wurde ein Verfahren zur, insbesondere lokal gezielten, Elektrostimulation in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung gefunden, umfassend das Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil eines Untersuchungsbereichs des Untersuchungsobjektes, das Erzeugen eines
- 20 elektrischen Wechselfeldes zumindest in einem Teil des Untersuchungsbereichs, das Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, die Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die
- 25 Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert, insbesondere mittels Überlagerung eines oszillierenden oder rotierenden Magnetfeldes, wobei magnetische Partikel eingesetzt werden, deren Ummagnetisierung überwiegend mittels geometrischer Rotation oder Oszillation erfolgt und wobei das elektrische Feld im Untersuchungsbereich durch Wechselwirkung mit den rotierenden oder oszillierenden Partikeln von einem höherfrequenten Feld in ein
- 30 niederfrequentes Feld umgewandelt wird.

- Mit der erfindungsgemäßen Vorrichtung bzw. mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist es jetzt möglich, auch tiefergelegene Areale des Körpers zu stimulieren, ohne dass besondere Obacht darauf zu verwenden ist, wie und wo genau eine Elektrode anzubringen ist. Dabei
- 5 wird genutzt, dass sich ein im Sinne einer Elektrostimulation hochfrequentes elektrisches Feld, das auch in tiefere Körperschichten eindringt, lokal begrenzt und gezielt durch eine kontrollierte Rotation oder Oszillation der im Untersuchungs- bzw. Stimulationsbereich vorliegenden magnetischen Partikel in ein niederfrequentes elektrisches Feld, das geeignet ist, Nervenbahnen oder Muskelpartien zu stimulieren, untergemischt werden kann.
- 10 Beispielsweise kann ein elektrisches Feld mit einer Frequenz im Bereich von etwa 100 Hz bis etwa 100 kHz, beispielsweise mit Frequenzen von mindestens 3 kHz, durch Rotation bzw. Oszillation der magnetischen Partikel in Frequenzbereiche von etwa 1 bis 500 Hz, insbesondere von 1 bis 100 Hz, untergemischt werden. Selbstverständlich lassen sich auch gezielt Frequenzbereiche, wie z.B. von 1 bis 10 Hz oder von 60 bis 100 Hz, ansteuern.
- 15 Regelmäßig wird dabei über die Ausrichtung der magnetischen Partikel relativ zum elektrischen Feld die Leitfähigkeit bzw. der Widerstand im mit diesen Partikeln durchsetzten Untersuchungsbereich gezielt manipuliert. Hierbei ist von Vorteil, dass in dem Gradientenfeld der Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke nur über eine geringe räumliche Ausdehnung verfügen kann und zudem ohne weiteres im Untersuchungsbereich verschiebbar
- 20 ist. Auf diese Weise kann sehr wirksam lokal begrenzt eine Elektrostimulation in einem Körper vorgenommen werden.

- Die erste Anordnung der erfindungsgemäßen Vorrichtung macht im wesentlichen Gebrauch von einer Anordnung, wie sie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem
- 25 Aktenzeichen 101 51 778.5 beschrieben ist. Auch für bevorzugte Ausführungsformen dieser Anordnung wird hiermit auf die vorgenannte Patentanmeldung verwiesen.

- Mit der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Anordnung wird im Untersuchungsbereich ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das Magnetfeld so
- 30 schwach, dass die Magnetisierung der Partikel mehr oder weniger stark vom äußeren

Magnetfeld abweicht, also nicht gesättigt ist. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein räumlich zusammenhängender Bereich; er kann auch ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie oder eine Fläche. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des ersten Teils verbleibenden Rest des Untersuchungsbereichs) ist das Magnetfeld genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Die Magnetisierung ist gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei einer entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes.

10 Durch Veränderung der Lage der beiden Teilbereiche innerhalb des Untersuchungsbereichs ändert sich die (Gesamt-)Magnetisierung im Untersuchungsbereich. Misst man daher die Magnetisierung im Untersuchungsbereich oder davon beeinflusste physikalische Parameter, dann kann man daraus Informationen über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel
15 im Untersuchungsbereich ableiten.

Zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Untersuchungsbereich bzw. zur Änderung der Magnetfeldstärke im ersten Teilbereich kann z.B. ein örtlich und/oder zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt werden. Dabei kann auch vorgesehen sein, dass die durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich in wenigstens einer Spule induzierten Signale empfangen und zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ausgewertet werden. Möglichst große Signale lassen sich dadurch erreichen, dass die räumliche Lage der beiden Teilbereiche möglichst schnell verändert wird. Zur Erfassung der Signale kann eine Spule benutzt werden,
25 mit der im Untersuchungsbereich ein Magnetfeld erzeugt wird. Vorzugsweise wird aber mindestens eine gesonderte Spule benutzt.

Geht die Veränderung der räumlichen Lage der Teilbereiche z.B. mittels eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes vonstatten, wird in einer Spule ein ebenfalls periodisches Signal
30 induziert. Der Empfang dieses Signals kann sich aber insofern schwierig gestalten, als die im

Untersuchungsbereich erzeugten Signale und das zeitlich veränderliche Magnetfeld gleichzeitig wirksam sind; es kann daher nicht ohne weiteres zwischen den durch das Magnetfeld induzierten Signalen und den durch Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich induzierten Signalen unterschieden werden. Dieses lässt sich jedoch dadurch vermeiden, dass

5 ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einem ersten Frequenzband auf den Untersuchungsbereich einwirkt und von dem in der Spule empfangenen Signal ein zweites Frequenzband, das vorzugsweise höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzband, zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel ausgewertet wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die

10 Frequenzkomponenten des zweiten Frequenzbandes nur durch eine Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich infolge der Nichtlinearität der Magnetisierungskennlinie entstehen können. Wenn das zeitlich veränderliche Magnetfeld dabei einen sinusförmigen periodischen Verlauf hat, besteht das erste Frequenzband nur aus einer einzigen Frequenzkomponente – der sinusförmigen Grundschiwingung. Hingegen enthält

15 das zweite Frequenzband neben dieser Grundschiwingung auch höhere Harmonische (sog. Oberwellen) der sinusförmigen Grundschiwingung, die zur Auswertung herangezogen werden können.

Eine bevorzugte Anordnung für das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus,

20 dass die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist. Dieses Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenordnung z.B. zwei beiderseits des Untersuchungsbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen

25 durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu. Nur bei den Partikeln, die sich im Bereich um diesen Feld-Nullpunkt befinden, ist die Magnetisierung nicht gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im Zustand der Sättigung.

Dabei kann eine Anordnung vorgesehen sein mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich. Der von der Gradienten-

5 Spulenanordnung erzeugte Bereich wird dabei um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Untersuchungsbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Untersuchungsbereich durchlaufen.

- 10 Die mit der Verschiebung des Feldnullpunktes einhergehende Magnetisierungsänderung kann mit einer entsprechenden Spulenanordnung empfangen werden. Die zum Empfang der im Untersuchungsbereich erzeugten Signale benutzte Spule kann dabei eine Spule sein, die bereits zur Erzeugung des Magnetfelds im Untersuchungsbereich dient. Es hat jedoch auch Vorteile, zum Empfang eine gesonderte Spule zu verwenden, weil diese von der Spulenanordnung
- 15 entkoppelt werden kann, die ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt. Außerdem kann mit einer Spule – erst recht aber mit mehreren Spulen – ein verbessertes Signal/Rausch-Verhältnis erzielt werden.

- Die Amplitude der in der Spulenanordnung induzierten Signale ist um so größer, je schneller
- 20 sich die Position des Feld-Nullpunkt im Untersuchungsbereich ändert, d.h. je schneller sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld ändert. Es ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu erzeugen, dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt am Punkt des Untersuchungsbereichs zu verschieben und dessen Änderungsgeschwindigkeit genügend groß ist, um Signale mit einer
- 25 ausreichenden Amplitude zu erzeugen. Besonders geeignet sind hierfür solche Anordnungen mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten, dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld zeitlich langsam und mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld zeitlich schnell und mit niedriger Amplitude veränderlich ist. Hierbei werden zwei unterschiedlich schnell und mit

unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder – vorzugsweise von zwei Spulenanordnungen – erzeugt. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass die Feldänderungen so schnell sein können (z.B. >20 kHz), dass sie oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen. Dabei kann ebenfalls vorgesehen sein, dass die beiden Magnetfelder im Untersuchungsbereich

5 im wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen. Dieses erlaubt die Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich. Durch ein weiteres Magnetfeld, das eine Komponente besitzt, die senkrecht zu den beiden Magnetfeldern verläuft, ergibt sich eine Erweiterung auf einen dreidimensionalen Bereich. Von Vorteil ist ebenfalls eine Anordnung mit einem der Spulenanordnung nachgeschalteten Filter, das von dem der Spulenanordnung

10 induzierten Signal die Signalkomponenten in einem ersten Frequenzband unterdrückt und die Signalkomponenten in einem zweiten Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzkomponenten durchlässt. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Magnetisierungs-Kennlinie in dem Bereich, in dem die Magnetisierung von dem nicht gesättigten in den gesättigten Zustand übergeht, nichtlinear ist. Diese Nichtlinearität bewirkt,

15 dass ein z.B. ein zeitlich sinusförmig verlaufendes Magnetfeld mit der Frequenz f im Bereich der Nichtlinearität eine zeitlich veränderliche Induktion mit der Frequenz f (Grundwelle) und ganzzahligen Vielfachen der Frequenz f (Oberwellen bzw. höhere Harmonische) hervorruft. Die Auswertung der Oberwellen hat den Vorteil, dass die Grundwelle des gleichzeitig zur Verschiebung des feldfreien Punktes wirksamen Magnetfeldes keinen Einfluss auf die

20 Auswertung hat.

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere mit einer Stärke von etwa 100 mT oder weniger, in Sättigung gehen. Selbstverständlich sind auch größere Sättigungsfeldstärken für das erfindungsgemäße

25 Verfahren geeignet.

Geeignete Magnetfeldstärken liegen für viele Anwendungen schon bei etwa 10 mT oder darunter. Diese Stärke wird bereits für viele Gewebe- oder Organuntersuchungen ausreichen. Aber auch mit Feldstärken im Bereich von 1 mT oder darunter oder von etwa 0,1 mT oder

darunter lassen sich gute Messresultate erzielen. Beispielsweise lassen sich bei Magnetfeldstärken von etwa 10 mT oder darunter, von etwa 1 mT oder darunter sowie bei etwa 0,1 mT und darunter sehr exakte Leitfähigkeitswerte mit hoher räumlicher Auflösung erhalten.

5

Unter einem äußeren Magnetfeld, bei dem die magnetischen Partikel in Sättigung gehen bzw. vorliegen, soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein solches Magnetfeld verstanden werden, bei dem etwa die Hälfte der Sättigungsmagnetisierung erreicht ist.

- 10 Geeignete magnetische Partikel sind dabei solche, die bei einem hinreichend kleinen Magnetfeld in Sättigung gehen können. Eine notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass die magnetischen Partikel über eine Mindestgröße bzw. ein Minstdipolmoment verfügen. Im Sinne der vorliegenden Erfindung umfasst der Begriff magnetische Partikel folglich auch magnetisierbare Partikel.

15

- Geeignete magnetische Partikel verfügen günstigerweise über Abmessungen, die klein gegenüber der Größe der Voxel sind, deren Magnetisierung durch das erfindungsgemäße Verfahren ermittelt werden soll. Weiterhin sollte bevorzugterweise die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je
20 geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann das im Untersuchungsbereich zu erzeugende (externe) Magnetfeld sein. Weiterhin sollen die magnetischen Partikel ein möglichst hohes Dipol-Moment bzw. eine hohe Sättigungsinduktion haben, damit die Änderung der Magnetisierung möglichst große Ausgangssignale zur Folge hat. Beim Einsatz des Verfahrens
25 für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, das im

wesentlichen mittels Brown'scher Rotation ummagnetisierbar ist und bei dem die Neel-Rotation allenfalls untergeordnet zur Ummagnetisierung beiträgt.

- Geeignete magnetische Monodomänenpartikel sind vorzugsweise derart dimensioniert, dass
- 5 sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw. Weiß'sche Bereiche nicht vorliegen. Geeignete Partikelgrößen liegen gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung im Bereich von 20 nm bis ca. 800 nm, wobei die obere Grenze auch vom eingesetzten Material abhängt. Vorzugsweise wird für Monodomänenpartikel auf Magnetit (Fe_3O_4), Maghämmit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) und/oder
- 10 nichtstöchiometrische magnetische Eisenoxide zurückgegriffen.

- Im allgemeinen ist dabei von Vorteil, wenn die Monodomänenpartikel eine hohe effektive Anisotropie aufweisen. Unter effektiver Anisotropie wird hierbei die aus der Form-Anisotropie und aus der mittleren Kristall-Anisotropie resultierende Anisotropie verstanden. Im vorgenannten Fall geht stets, anders als bei einer Ummagnetisierung mittels Neel-Rotation,
- 15 mit der Änderung der Magnetisierungsrichtung eine Drehung der Partikel einher. Bevorzugt werden Monodomänenpartikel mit hoher effektiver Anisotropie verwendet, so dass sichergestellt ist, dass die Ummagnetisierung bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes durch Brown'sche bzw. geometrische Rotation oder Oszillation erfolgen soll.

- Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann
- 20 vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr- bzw. Multidomänenpartikel darstellt. Diese Multidomänenpartikel stellen zumeist größere magnetische Partikel dar, in denen sich eine Anzahl magnetischer Domänen ausbilden kann. Geeigneterweise verfügen derartige Mehrdomänenpartikel über eine niedrige Sättigungsinduktion.

- 25 Hartmagnetische Mehrdomänenpartikel weisen im wesentlichen die gleichen magnetischen Eigenschaften auf wie Monodomänenpartikel mit großer effektiver Anisotropie.

Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner Sättigungsmagnetisierung haben den Vorteil, dass sie beliebig geformt sein können, um im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden zu können. Bevorzugt sind diese nadel- oder stäbchenförmig ausgebildet.

- Der vorliegenden Erfindung lag die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass die Leitfähigkeit
- 5 sich mit hoher Auflösung in Untersuchungsobjekten, insbesondere in Körpern von Lebewesen, ermitteln lässt. Dabei ist von besonderem Vorteil, dass die Leitfähigkeitswerte sehr exakt eng begrenzten Bereichen im Untersuchungsobjekt zugeordnet werden können. Es ist somit auf apparativ einfache Weise möglich, gute Leitfähigkeitsbilder auch von tiefergelegtem Gewebe mit hoher Abbildungsgenauigkeit zu erhalten sowie
- 10 Zustandänderungen im Gewebe sehr genau darstellen zu können.

- Weiterhin ist von Vorteil, dass sich Wirkstoffe bzw. Medikamente gezielt freisetzen lassen. Hierzu reicht bereits die Verwendung einer Vorrichtung aus, wie sie auch für die Bestimmung der räumlich aufgelösten Leitfähigkeitsmessung zum Einsatz kommt. Dafür ist nur erforderlich, Wirkstoffe zu verwenden, die eine geladene funktionelle Gruppe im Molekül enthalten und in
- 15 einer das magnetische Partikel umgebenden Umhüllung, insbesondere einer Elektrophoresegeleschicht, enthalten sind sowie das Rotationsverhalten der magnetischen Partikel mit der Frequenz des elektrischen Wechselfeldes abzustimmen. Auf diese Weise kann man Wirkstoffe gezielt an einem lokal eng begrenzten Behandlungsort freisetzen. Damit lassen sich z.B. auch solche Wirkstoffe einsetzen, die für gesundes Gewebe schädlich sein können.
- 20 Denn über die anfängliche Einbettung der Wirkstoffe in die das magnetisch Partikel umgebende Gelschicht, gelingt ein gefahrloser Transport bis zum Einsatzort, ohne dass der Wirkstoff frühzeitig freigesetzt wird. Auf diese Weise ist z.B. eine gezielte Tumor- bzw. Metastasenbehandlung möglich.

- Im folgenden werden zur weiteren Erläuterung und zum besseren Verständnis der Erfindung
- 25 Ausführungsbeispiele unter Bezugnahme auf die beigelegten Zeichnungen näher beschrieben und erläutert. Es zeigen

Figur 1 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung mit einem Untersuchungsobjekt; und

Figur 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Sende- und
5 Messeinheit.

Die Fig. 1 zeigt eine erfindungsgemäße Vorrichtung 1, umfassend eine Anordnung 2, vorgesehen zur Bestimmung der Leitfähigkeit in einem Untersuchungsobjekt A, und eine Anordnung 8 zur Erzeugung eines lokal begrenzten feldfreien bzw. feldschwachen punktes
10 bzw. Bereichs 12. Die Anordnung 2 zur Bestimmung der Leitfähigkeit in einem Untersuchungsobjekt A verfügt über eine Vielzahl an Oberflächenkontaktelektroden 4 auf der Oberfläche des Untersuchungsobjekts, die in der Weise angeordnet sind, dass ein gewünschter Untersuchungsbereich erfasst wird. Jeder Kontakt 4 ist mit einer schematisch dargestellten Sende- und Empfangseinheit 6 verbunden. Die Sende- und Empfangseinheit 6
15 wird im Detail in Fig. 2 nachfolgend erläutert. Das Untersuchungsobjekt A befindet sich in der Anordnung 8 angeordnet, mit der ein magnetisches Gradientenfeld enthaltend einen Teilbereich mit höherer Feldstärke 10 und einen lokal veränderbaren Teilbereich 12 mit niedriger Feldstärke zumindest in dem Untersuchungsobjekt A mit Hilfe mindestens einer Maxwell-Spulenordnung 14 erzeugt wird. In das Untersuchungsobjekt eingebrachte
20 magnetische bzw. magnetisierbare Partikel können in dem Teilbereich 12 durch Überlagerung eines zusätzlichen Magnetfeldes bzw. durch örtliche Veränderung des Teilbereichs 12 zur Sättigung gebracht bzw. ummagnetisiert werden, was sich über die Spulenordnung 14 oder andere, separate Spulenordnungen (nicht abgebildet) ohne weiteres nachweisen lässt. Indem durch Verwendung solcher magnetischer Partikel, die sich vornehmlich durch
25 geometrische Rotation bzw. Oszillation ummagnetisieren lassen, das Leitfähigkeitsverhalten in einem Untersuchungsobjekt zumindest geringfügig manipulierbar ist, kann bei Kenntnis der genauen Position des Teilbereichs 12 im Untersuchungsobjekt ein über die Sende- und Empfangseinheit 6 aufgenommenes Leitfähigkeitssignal exakt lokalisiert werden. Die verwendeten Sende- und Empfangsgeräte 6 können mit geeigneten Filtern ausgestattet sein,

die z.B. die Sendefrequenzen bzw. -frequenzbanden der Anordnung 8 oder der Spannungsgeneratoren 22 der Sende- und Empfangseinheit 6 ausblenden (s.a. Fig. 2). Hierbei können z.B. einzeln oder in beliebiger Kombination analoge Filter, digitale Filter, Messverstärker und/oder A-D-Wandler zum Einsatz kommen. Mit der in Fig. 1 dargestellten

5 Vorrichtung umfassend die Anordnungen 2 und 8 kann man sowohl ein räumlich hochaufgelöstes Bild über die Leitfähigkeitsverteilung in dem Objekt A erhalten als auch eine lokal gesteuerte Elektrophorese oder Elektrostimulation vornehmen. Hierfür ist gegenüber der Leitfähigkeitsmessung die Sendeleistung der Einheit 6 gegebenenfalls zu erhöhen und es kann auf den Empfangsteil der Einheit 6 verzichtet werden.

10

Fig. 2 ist eine Sendeeinheit 16 der Sende- und Empfangseinheit 6 in Form eines Spannungsgenerators 22 wiedergegeben, wie sie z.B. zur lokalen Leitfähigkeitsmessung verwendet werden kann. Der besseren Übersicht halber sind nur zwei Anschlusskontakte 18 und 20 wiedergegeben, von denen der eine den Signalanschlusskontakt 18 und der andere

15 den Masseanschlusskontakt 20 darstellt, die über Leitungen mit einem Spannungsgenerator 22 verbunden sind. Die zwischen den Kontakten 18 und 20 vorliegende Spannung wird mit Hilfe des Spannungsmessgerätes 24 erfasst, zur Strommessung kann eine geeignete Strommesseinheit 26 zwischengeschaltet sein. Zur Erfassung der Leitfähigkeit sind weitere Anschlusskontakte auf dem Untersuchungsobjekt A in der Nachbarschaft der Kontakte 18

20 und 20 vorgesehen, die über Leitungen mit einem Spannungsmessgerät verbunden sind und eine Empfangseinheit bilden (nicht abgebildet). Mit diesen weiteren Anschlusskontakten werden die durch die Sendeeinheit 16 generierten, lokal unterschiedlichen Potentialdifferenzen detektiert. Selbstverständlich können sowohl die Sendeeinheit 16, die Empfangseinheit, das Spannungsmessgerät 24 und die Strommesseinheit 26 als auch das Spannungsmessgerät der

25 Empfangseinheit, umfassend die Anschlusskontakte zur Detektion der Sendesignale, mit einem Mikroprozessor bzw. Computer zwecks Steuerung bzw. Verarbeitung der Daten für eine geeignete Bildwiedergabe verbunden sein (angedeutet über die Leitungen 28).

Die in der vorstehenden Beschreibung, Zeichnungen sowie den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

BEZUGSZEICHENLISTE

	1	erfindungsgemäße Vorrichtung
5	2	erste Anordnung
	4	Anschlusskontakte
	6	Sende- und Empfangseinheit
	8	zweite Anordnung
	10	Teilbereich mit hoher magnetischer Feldstärke
10	12	Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke
	14	Maxwell- Spulenanordnung
	16	Sendeeinheit
	18	Signalanschlusskontakt
	20	Masseanschlusskontakt
15	22	Spannungsgenerator
	24	Spannungsmessgerät
	26	Strommesseinheit
	28	Zuleitungen zu einem Computer
	A	Untersuchungsobjekt

PATENTANSPRÜCHE

1. Vorrichtung (1) zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes in einem magnetischen Gradientenfeld, enthaltend magnetische Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, umfassend
- a) mindestens eine erste Anordnung (2) zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in mindestens einem Untersuchungsbereich des Untersuchungsobjekts, enthaltend ein Mittel (14) zur Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in mindestens einem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, ein Mittel zur Erfassung von Signalen, die von der durch eine örtliche Veränderung der Partikel beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsobjekt, insbesondere im Untersuchungsbereich, abhängen, sowie ein Mittel zur Auswertung der Signale zur Gewinnung von Informationen über die, insbesondere zeitlich veränderliche, räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich; und
- b) mindestens eine zweite Anordnung (8), enthaltend mindestens eine elektrische Sendeeinheit und/oder Empfangseinheit (6), umfassend mindestens einen Spannungsgenerator (22), mindestens einen mit dem Spannungsgenerator verbundenen, an einem Untersuchungsobjekt anlegbaren und/oder befestigbaren Anschlusskontakt (18) und einen an dem Untersuchungsobjekt anlegbaren und/oder befestigbaren Masseanschluss (20).
2. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Anordnung (8) über mindestens ein Kontaktelektrodenpaar (4), insbesondere eine Vielzahl an Kontaktelektrodenpaaren, zur Aufnahme von Potentialdifferenzen verfügt.

3. Vorrichtung (1) nach Anspruch 1 oder 2,
gekennzeichnet durch
mindestens eine Spannungsmesseinheit (24) und/oder Strommeseinheit (26).
- 5 4. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass der Spannungsgenerator (22), die Spannungsmesseinheit (24) und/oder die
Strommeseinheit (26) mit einem Mikroprozessor oder Computer in Wirkverbindung bringbar
sind oder stehen.
- 10 5. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Spannungsmesseinheit (24) und/oder die Strommeseinheit (26) mit mindestens
einem Analogfilter, Messverstärker, A-D-Wandler und/oder digitalen Filter ausgestattet ist
15 bzw. sind.
6. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass mit dem Spannungsgenerator (22) eine Messspannung im Bereich von 10 bis 20 nV
20 erzeugbar ist.
7. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche,
gekennzeichnet durch
mindestens einen Frequenzwandler.
- 25 8. Vorrichtung (1) nach einem der vorangehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
dass die Mittel (14) zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur
Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des
30 Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist.

9. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
gekennzeichnet durch
ein Mittel zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich
5 veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem
Untersuchungsbereich.
10. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
gekennzeichnet durch
10 ein Mittel, insbesondere mindestens eine Spulenanordnung, zur Veränderung der räumlichen
Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der
Partikel sich örtlich ändert.
11. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
15 gekennzeichnet durch
ein Mittel, insbesondere eine Spulenanordnung, zur Veränderung der räumlichen Lage der
beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich mittels Überlagerung eines oszillierenden
oder rotierenden Magnetfeldes, insbesondere in dem ersten Teilbereich mit niedriger
Feldstärke.
20
12. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
gekennzeichnet durch
eine Spulenanordnung zum Empfangen von durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung
im Untersuchungsbereich induzierten Signalen.
25

13. Vorrichtung nach einem der vorangehenden Ansprüche,
gekennzeichnet durch
mindestens ein Mittel zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten, dem
magnetischen Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld zeitlich
5 langsam und mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld zeitlich schnell
und mit niedriger Amplitude veränderlich ist.
14. Vorrichtung nach Anspruch 13,
dadurch gekennzeichnet,
10 dass die beiden Magnetfelder im Untersuchungsbereich im wesentlichen zueinander senkrecht
verlaufen.
15. Verfahren zur Ermittlung der, insbesondere dreidimensionalen, Leitfähigkeitsverteilung in
einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer Vorrichtung
15 gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, umfassend das Einbringen von magnetischen
Partikeln in zumindest einen Teil eines Untersuchungsbereichs des Untersuchungsobjektes, das
Erzeugen eines elektrischen Feldes zumindest in einem Teil des Untersuchungsbereichs, das
Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen
Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger
20 magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke
ergibt, die Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem
Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert, das
Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im
Untersuchungsbereich abhängen, das Auswerten der Signale zur Gewinnung von
25 Informationen über die, insbesondere zeitlich veränderliche, räumliche Verteilung der
magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich, und die Bestimmung der Leitfähigkeit im
Untersuchungsbereich in Abhängigkeit von dem Magnetisierungszustand der magnetischen
Partikel.

16. Verfahren nach Anspruch 15,

dadurch gekennzeichnet,

5 dass die magnetische Messspannung im nano-Volt-Bereich, insbesondere im Bereich von 5 bis 30 nV, liegt.

17. Verfahren zur, insbesondere lokal gezielten, Medikamentenfreigabe in einem

Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer Vorrichtung gemäß

einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend das Einbringen von magnetischen Partikeln in

10 zumindest einen Teil eines Untersuchungsbereichs des Untersuchungsobjektes, das Erzeugen eines elektrischen Wechselfeldes zumindest in einem Teil des Untersuchungsbereichs, das

Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen

Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke

15 ergibt, die Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem

Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,

insbesondere mittels Überlagerung eines oszillierenden oder rotierenden Magnetfeldes, wobei

magnetische Partikel eingesetzt werden, deren Ummagnetisierung überwiegend mittels

geometrischer Rotation oder Oszillation erfolgt und die mindestens partiell eine Hüllschicht

20 eines Elektrophoresegels aufweisen, die mindestens einen Wirkstoff mit mindestens einer

geladenen funktionellen Gruppe enthält, wobei die Oszillations- oder Rotationsfrequenz des

Magnetfeldes in der Weise auf die Frequenz des elektrischen Feldes abgestimmt wird, dass

die Ladung der funktionellen Gruppe des Wirkstoffs ein konstantes elektrisches Feld erfährt.

25 18. Verfahren nach Anspruch 17,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Frequenz des elektrischen Wechselfeldes im Bereich von etwa 100 Hz bis etwa 500

kHz und die Oszillations- oder Rotationsfrequenz der magnetischen Partikel im Bereich von

etwa 100 Hz bis etwa 1 MHz liegen.

19. Verfahren zur, insbesondere lokal gezielten, Elektrostimulation in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14, umfassend das Einbringen von magnetischen Partikeln in
- 5 zumindest einen Teil eines Untersuchungsbereichs des Untersuchungsobjektes, das Erzeugen eines elektrischen Wechselfeldes zumindest in einem Teil des Untersuchungsbereichs, das Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger
- 10 magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, die Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert, insbesondere mittels Überlagerung eines oszillierenden oder rotierenden Magnetfeldes, wobei magnetische Partikel eingesetzt werden, deren Ummagnetisierung überwiegend mittels
- 15 geometrischer Rotation oder Oszillation erfolgt und wobei das elektrische Feld im Untersuchungsbereich durch Wechselwirkung mit rotierenden oder oszillierenden Partikeln von einem höherfrequenten Feld in ein niederfrequentes Feld umgewandelt wird.

20. Verfahren nach Anspruch 19,

dadurch gekennzeichnet,

- 20 dass das durch Oszillation oder Rotation umzuwandelnde elektrische Feld eine Frequenz im Bereich von etwa 100 Hz bis etwa 100 kHz aufweist.

21. Verfahren nach Anspruch 19 oder 20,

dadurch gekennzeichnet,

- 25 dass das elektrische Feld im Untersuchungsbereich durch Wechselwirkung mit den oszillierenden oder rotierenden magnetischen Partikeln in ein niederfrequentes Feld mit einer Frequenz im Bereich von etwa 1 Hz bis etwa 500 Hz umgewandelt wird.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 21,

dadurch gekennzeichnet,

dass zumindest ein Teil der magnetischen Partikel anisotrope Eigenschaften aufweist.

5

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 22,

dadurch gekennzeichnet,

dass die effektive Anisotropie der magnetischen Partikel eine Größe aufweist, die ausreicht,
dass die Ummagnetisierung des Partikels im wesentlichen durch geometrische (Brown'sche)

10 Rotation erfolgt.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 23,

dadurch gekennzeichnet,

dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, dessen Ummagnetisierung im
15 wesentlichen mittels Brown'scher Rotation erfolgt.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 24,

dadurch gekennzeichnet,

dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr- bzw.
20 Multidomänenpartikel darstellt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 25,

dadurch gekennzeichnet,

dass die magnetischen Partikel hartmagnetische Werkstoffe umfassen.

25

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 26,

dadurch gekennzeichnet,

dass die hartmagnetische Werkstoffe Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen und/oder
Bariumferrit ($\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$) darstellen.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 27,
dadurch gekennzeichnet
dass die magnetischen Partikel, insbesondere ferromagnetischen Partikel, Plättchen- oder
5 Nadelform aufweisen.
29. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Ermittlung der,
insbesondere dreidimensionalen, Leitfähigkeitsverteilung in dem Untersuchungsbereich eines
Untersuchungsobjekts.
10
30. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14
zur Elektrostimulation von Nervenbahnen oder Muskeln.
31. Verwendung der Vorrichtung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14
15 zur, insbesondere lokal gezielten, Medikamenten und/oder Wirkstofffreigabe mittels
Elektrophorese.
32. Verwendung nach Anspruch 31,
dadurch gekennzeichnet
20 dass das Medikament mindestens eine geladene funktionelle Gruppe enthält und in einer
Elektrophoresegeleschicht vorliegt, die das magnetische Partikel umgibt.

ZUSAMMENFASSUNG

Vorrichtung und Verfahren zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes in einem Untersuchungsobjekt enthaltend magnetische Partikel

- Die vorliegende Erfindung betrifft eine Vorrichtung zur Untersuchung und Nutzung eines elektrischen Feldes in einem magnetischen Gradientenfeld, enthaltend magnetische Partikel in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, umfassend
- 5 a) mindestens eine erste Anordnung zur Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in mindestens einem Untersuchungsbereich des Untersuchungsobjekts, enthaltend ein Mittel zur Erzeugung eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der
 - 10 magnetischen Feldstärke, dass sich in mindestens einem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt, ein Mittel zur Erfassung von Signalen, die von der durch eine örtliche Veränderung der Partikel beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsobjekt, insbesondere im Untersuchungsbereich, abhängen, sowie ein Mittel zur Auswertung der
 - 15 Signale zur Gewinnung von Informationen über die, insbesondere zeitlich veränderliche, räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich; und
 - b) mindestens eine zweite Anordnung, enthaltend mindestens eine elektrische Sende- und/oder Empfangseinheit, umfassend mindestens einen Spannungsgenerator, mindestens einen mit dem Spannungsgenerator verbundenen, an einem Untersuchungsobjekt anlegbaren und/oder
 - 20 befestigbaren Anschlusskontakt, einen an dem Untersuchungsobjekt anlegbaren und/oder befestigbaren Masseanschluss.

- Der Erfindung betrifft des weiteren ein Verfahren zur Ermittlung der, insbesondere dreidimensionalen, Leitfähigkeitsverteilung in einem Untersuchungsbereich eines
- 25 Untersuchungsobjekts unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, ein Verfahren zur, insbesondere lokal gezielten, Medikamenten- bzw. Wirkstofffreigabe in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts, ebenfalls unter Einsatz einer erfindungsgemäßen Vorrichtung, sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung zur Elektrostimulation.

Fig. 1

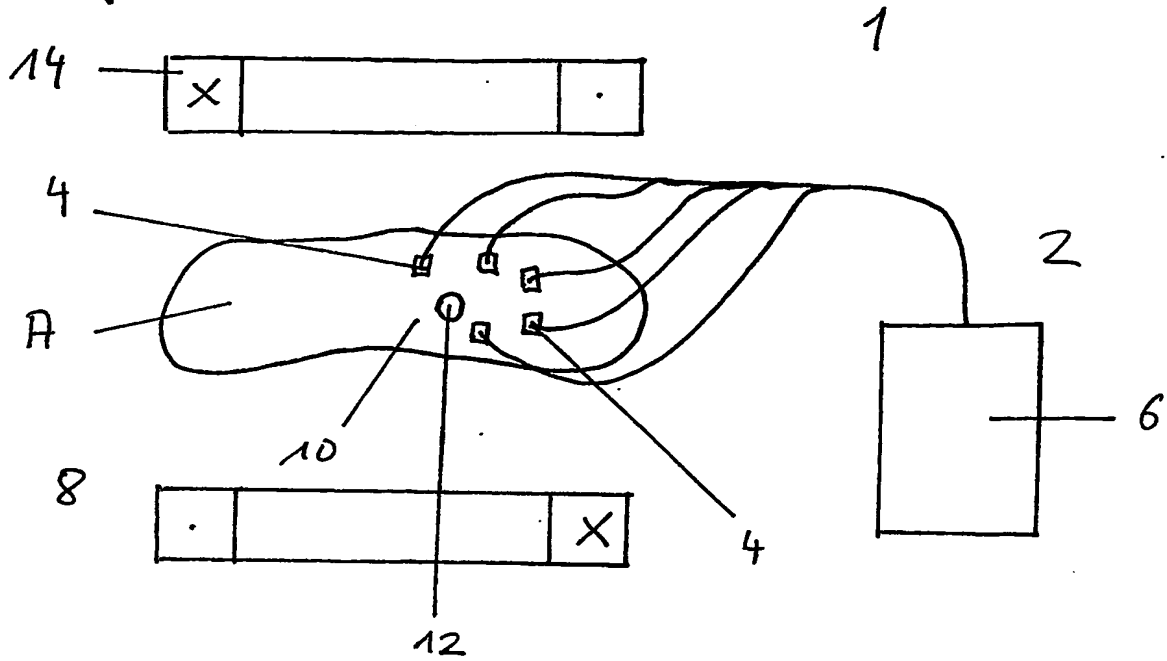
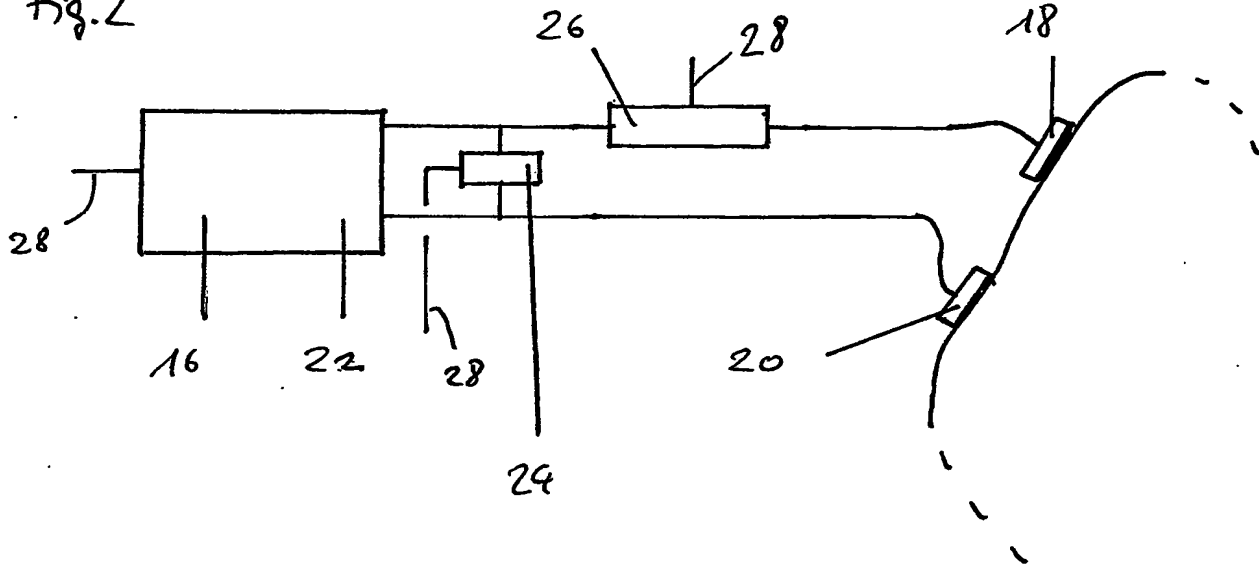


Fig. 2



PCT/IB2004/050448



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**